



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  A61K 9/70		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/30000  (43) Date de publication internationale: 3 octobre 1996 (03.10.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00480</p> <p>(22) Date de dépôt international: 29 mars 1996 (29.03.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/03776 30 mars 1995 (30.03.95) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): SAUNAL, Henry [FR/FR]; 13, rue de Metz, F-34000 Montpellier (FR). ILLEG, Brigitte [FR/FR]; Les Collines d'Estanove, 91, rue René-Clair, F-34000 Montpellier (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b></p> <p><i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TRANSDERMIC DELIVERY</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE FILMOGENE POUR ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A pharmaceutical composition for transdermal delivery including (a) optionally a polymeric release matrix capable of forming a flexible film when dried, said matrix being selected from cellulose polymers or copolymers and vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers, (b) an active principle, (c) a transcutaneous absorption promoter for the active principle, and (d) a physiologically acceptable non-aqueous solvent capable of dissolving the release matrix, the active principle and the transcutaneous absorption promoter, and quickly removing same by evaporation on contact with the skin.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet une composition pharmaceutique pour administration transdermique caractérisée en ce qu'elle comprend (a) éventuellement une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie parmi des polymères ou copolymères cellulosiques ou des copolymères vinylpyrrolidone/acétate de vinyle, (b) un principe actif, (c) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif, (d) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de l'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## COMPOSITION PHARMACEUTIQUE FILMOGENE POUR ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à une nouvelle composition pharmaceutique pour administration transdermique.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique pour administration transdermique, capable de former un film souple après séchage sur la peau ainsi qu'une matrice utilisable dans une telle composition pharmaceutique.

L'administration transdermique de principes actifs médicamenteux représente une technique séduisante, car non invasive, douée d'avantages certains tels qu'absence d'effets secondaires gastro-intestinaux ou d'altérations de la substance active par les enzymes hépatiques.

Pour être efficace, cette technique doit toutefois permettre une pénétration transcutanée du médicament sur une période prolongée et de manière suffisante pour atteindre des taux plasmatiques compatibles avec un traitement thérapeutique.

L'estradiol, ainsi que d'autres hormones, est une substance résorbable au travers de la peau moyennant une formulation adaptée.

Comme de faibles doses, de l'ordre de 50 à 120 pg/ml de plasma sont nécessaires pour une efficacité clinique par exemple pour le traitement de déficiences en oestrogènes, l'estradiol représente un principe actif de choix pour une application transdermique.

A ce jour, divers systèmes ou dispositifs pour ce type d'administration ont été proposés qui permettent d'introduire, dans le flux sanguin, des doses contrôlées de substances médicamenteuses en général et d'estradiol en particulier.

On connaît par exemple le dispositif d'administration transdermique appelé communément "patch" constitué d'un réservoir formé de matériaux plastiques synthétiques contenant le principe actif. Ce réservoir peut être recouvert, sur sa face en contact avec la peau, par une membrane microporeuse dont la perméabilité à la substance active régule sa diffusion et par conséquent son dosage.

En dépit des réelles possibilités offertes par ce dispositif, en particulier pour une application à l'estradiol, on peut lui préférer d'autres systèmes. En effet il est connu que le patch peut se décoller de la peau et, par ailleurs, présenter un aspect souvent inesthétique.

D s gels contenant l'estradiol ont également été proposés. Toutefois, cette forme pharmaceutique peut présenter certains inconvénients à l'usage. généralement un

toucher collant désagréable pour le patient de même qu'une maîtrise difficile de la dose de principe actif administrée et un contrôle délicat de la surface de recouvrement.

D'autres systèmes ont également été rapportés qui aident à l'administration transdermique de principes médicamenteux.

A ce titre, on peut citer des compositions pulvérisables comportant notamment des polymères capables de former un film au contact de la peau et de relarguer le principe actif pour une administration transcutanée. Des compositions de ce type, décrites par exemple dans le brevet EP 0319555, comprennent un principe actif, une matrice polymérique formant un film souple après séchage, un solvant contrôlant le relargage de la substance active à savoir un sorbitane macrogollaurate, une paraffine, un diglycéride ou triglycéride d'acide gras à chaîne moyenne ou le carbonate de propylène ainsi qu'un solvant, pour la matrice, capable de s'évaporer sur la peau et enfin un agent propulseur permettant de pulvériser cette composition renfermée dans un dispositif approprié.

Une matrice constituée d'éthylcellulose y est cependant déconseillée en raison de sa tendance à obturer le système de pulvérisation.

Dans le cadre de la présente invention, on a expérimenté une composition pulvérisable, selon le brevet EP cité ci-dessus, renfermant 2% d'estradiol comme principe actif.

A la suite de tests pratiqués sur la peau de rat nu, on n'a enregistré cependant qu'un flux d'estradiol de l'ordre de  $0,03 \mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  à l'équilibre ce qui laisse présager des performances et une efficacité assez limitées lorsqu'il s'agira d'appliquer ces compositions sur une surface cutanée réduite en vue d'un traitement thérapeutique.

En outre, des compositions telles que proposées par le susdit brevet, caractérisées par la présence d'un gaz propulseur par exemple un hydrocarbure halogéné, sont de plus en plus controversées suite aux risques potentiels qu'elles sont susceptibles de provoquer pour l'environnement.

Au surplus, les compositions du brevet EP 0319555, par la présence de dérivés polyméthacryliques, dégagent une odeur caractéristique assez désagréable pour le patient ou son entourage.

D'autres compositions pharmaceutiques pour administration topique contenant un principe actif, un solvant et divers autres ingrédients sont également connues.

A titre d'exemple, on peut citer le brevet EP 55396 qui décrit des compositions antimycotiques formées :

- d'un éther de cellulose
- de 2 à 10% d'un agent d'étalement tel que le myristate d'isopropyle ou le palmitate d'isopropyle
- de 1 à 8% d'un agent de solubilisation
- de 0,05 à 1% d'un principe actif
- et d'un solvant tel que l'isopropanol

Toutefois, ces compositions si elles peuvent être utilisées pour des applications topiques dermatologiques se révèlent totalement inadaptées pour une application par pulvérisation même après ajout de 10 à 40% d'un gaz propulseur comme recommandé, car elles apparaissent trop visqueuses et susceptibles d'amener divers inconvénients tels que bouchage du dispositif de pulvérisation.

On peut également citer le brevet EP 319964 décrivant des compositions antifongiques capables de former un film comprenant :

- de 0,1 à 1,5% de tolnaphthalate
- de 10 à 20% d'un copolymère méthacrylate de diméthylaminoéthyle / méthacrylate
- de 0,5 à 10% d'un ester d'acide gras
- un solvant de type alcool et éventuellement de 0,1 à 5% d'un dérivé cellulosoïque.

Cette composition ne semble pas non plus adaptée pour une pulvérisation. En outre, comme déjà évoqué précédemment, la présence de dérivés méthacryliques lui procure une odeur rédhibitoire.

Enfin, on peut signaler le brevet EP 289900 qui se rapporte à des compositions antibactériennes à usage topique comprenant :

- de 0,5 à 10% d'un principe actif antibactérien
- de 1 à 30% d'un polymère non hydrosoluble notamment l'éthylcellulose ou un copolymère de polyvinylpyrrolidone
- de 0,5 à 40% d'un plastifiant, généralement une huile essentielle, jouant également le rôle de promoteur d'absorption transcutanée
- de 50 à 95% d'un solvant tel que l'éthanol

Comme on l sait, les huiles essentielles sont constituées en grande majorité de dérivés terpéniques.

Dans le cadre de l'invention, on a expérimenté, une composition analogue à celle décrite dans ce brevet, contenant notamment l'estradiol comme principe actif et le limonène, qui est un terpène, comme promoteur d'absorption transdermique. Toutefois, une telle composition n'a fourni que de très faibles flux de diffusion transcutanée de ce principe actif.

La recherche d'une composition permettant la diffusion transdermique de principes actifs médicamenteux, notamment l'estradiol, à partir d'une surface de recouvrement faible et à des taux compatibles avec un traitement thérapeutique tout en étant exempte des inconvénients rapportés précédemment reste d'un intérêt majeur.

Or, il a été découvert, de manière surprenante selon l'invention, qu'il est possible de fournir des compositions pharmaceutiques pour l'administration transdermique d'estradiol ou d'autres substances médicamenteuses, à partir d'un film formé au niveau de la peau, compositions dépourvues des inconvénients cités ci-dessus mais capables, à partir d'une zone de recouvrement réduite et contrôlable, de délivrer le principe actif dans le flux sanguin de façon régulière, continue et à des taux plasmatiques atteignant largement des seuils thérapeutiques.

Ainsi, l'invention a pour objet principal une composition pharmaceutique pour administration transdermique comprenant :

- 1) éventuellement une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage
- 2) un principe actif
- 3) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif
- 4) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.

Dans le présent contexte, aussi bien dans la description que dans les revendications, on entend par "principe actif" soit une substance médicamenteuse destinée, après administration, à provoquer une réponse préventive ou thérapeutique, soit une association de deux ou plusieurs substances de ce type.

La matrice polymérique est généralement choisie parmi des substances polymériques ou copolymériques capables à la fois de former un film souple après évaporation du solvant et de relarguer le principe actif.

Généralement, cette matrice est présente à raison de 0% à 6% du poids de la composition selon l'invention par exemple de 4% à 6% par exemple 5%. Préférentiellement, on utilise de 1 à 5% en poids de matrice notamment 5%.

Le choix de cette matrice se portera principalement sur des substances polymériques ou copolymériques solubles dans le solvant physiologique de manière à former une solution homogène.

Parmi les polymères ou copolymères capables de répondre aux critères ci-dessus, on retient plus particulièrement des polymères ou copolymères cellulosiques notamment parce qu'ils présentent après séchage une résistance à l'abrasion et une stabilité mécanique appropriées. Pour cette raison, des matrices cellulosiques de ce type pourront être rincées à l'eau sans crainte de détérioration ou encore d'élimination du principe actif.

A titre d'exemple de tels polymères ou copolymères cellulosiques utilisables dans les compositions de l'invention, on peut citer l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate propionate de cellulose ou une hydroxypropylméthylcellulose greffée ou non telle que l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate.

L'éthylcellulose représente toutefois le polymère cellulosoique préféré et, en conséquence, la matrice polymérique de relargage de choix pour la formation d'un film souple au contact de la peau.

En outre, la matrice polymérique peut être constituée d'un copolymère vinylpyrrolidone / acétate de vinyle tel que le polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle dénommé par la suite PVP VA.

En conséquence, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique pour administration transdermique comprenant :

- 1) une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie parmi des polymères ou copolymères cellulosiques ou des copolymères vinylpyrrolidone / acétate de vinyle.
- 2) un principe actif, en particulier l'estradiol
- 3) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif
- 4) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.

Le principe actif, quant à lui, sera choisi parmi des substances médicamenteuses solubles dans le solvant physiologiquement acceptable et capables de franchir de manière continue l'épiderme et le derme avec un flux suffisant pour donner une concentration sanguine thérapeutiquement efficace à partir d'une zone cutanée de dimension réduite mais suffisante.

De telles substances seront sélectionnées parmi les principes actifs qui montrent une demi-vie biologique relativement courte et un effet physiologique important à des taux plasmatiques faibles.

Outre l'estradiol, qui constitue un principe actif préféré selon l'invention, on peut citer différentes substances médicamenteuses qui pourront être incorporées avantageusement dans des compositions selon l'invention. Ces substances peuvent être choisies parmi les groupes suivants :

- un bronchodilatateur tel que le cromoglycate sodique, le salbutamol ou la théophylline
- un diurétique tel que le furosémide ou l'hydrochlorothiazide
- un agent antibactérien tel qu'une pénicilline, une céphalosporine, la tétracycline, l'oxytétracycline, la chlortétracycline ou le chloramphénicol
- un agent antiacnéique tel que l'érythromycine
- un sédatif ou tranquillisant tel que le pentobarbital ou son sel sodique, le secobarbital ou son sel sodique ou la codéine
- un psychostimulant tel que le 3-(2-aminopropyl)-indole acétate ou le 3-(2-aminobutyl)-indole acétate
- un anxiolytique tel que le diazépam, le chlordiazepoxide, la réserpine, la chlorpromazine ou le thiopropazate
- une hormone telle qu'unadrénocorticostéroïde par exemple la 6-méthyl-prednisolone
- un stéroïde androgénique par exemple la testostérone ou la méthyltestostérone
- un stéroïde oestrogénique par exemple l'estrone ou l'éthinyloestradiol
- un stéroïde progestatif par exemple la progesterone, la 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone, la medroxyprogesterone ou son acétate, la 19-norprogesterone, la norethindrone, la norethindrone acétate, la demegestrone ou le namegestrol acétate
- une hormone thyroïdienne telle que la thyroxine
- un antipyrrétique tel que l'acide acétylsalicylique, le salicylamide, le salicylate sodique ou le salicylate de méthyle
- un analgésique narcotique telle que la morphine ou un analgésique majeur
- un hypoglycémiant par exemple une sulfonyl-urée telle que le glibizide, le glyburique, le chlorpropamide ou l'insuline
- un antispasmodique tel que l'atropine ou le bromure de méthscopolamine
- un antitabagique tel que la lobéline ou la nicotine
- un antimalarique tel qu'une 4-aminoquinoléine ou un 9-aminoquinoléine
- un beta-bloquant tel que le metoprolol

- un agent antiarthritique tel que le sulindac
- un agent anti-inflammatoire non stéroïdien tel que l'ibuprofène ou le naproxène
- un agent antiostéoporotique tel que l'étidronate, le tiludronate ou leurs sels sodiques
- un agent de blanchiment cutané tel que l'acide ascorbique
- un vasodilatateur tel que le dipyridamole, la trinitrine ou le dinitrate d'isosorbide
- un antihypertenseur tel que le propranolol, la prazosine, le diltiazem ou la clonidine
- un antiparkinsonien tel que la méthyldopa ou la sélegiline
- un antimigraineux tel que la dihydroergotamine
- un antiulcéraux tel que la cimétidine
- un anticancéreux tel que le tamoxifène
- un apport nutritionnel tel que vitamines, acides aminés essentiels ou acides gras essentiels.

Ces principes actifs médicamenteux, comprenant l'estradiol, seront incorporés dans les compositions de l'invention à raison, notamment de 0,1% à 20% du poids de ces compositions étant entendu que chaque principe actif sera introduit à des concentrations individualisées et connues de l'état de la technique pour une administration transdermique ou adaptées à cette voie d'administration.

Par exemple, l'estradiol peut figurer dans les compositions de l'invention à raison de 0,5% à 6% du poids de cette composition notamment de 0,5% à 4%, de préférence de 1% à 2%.

Comme mentionné ci-dessus, les compositions de l'invention peuvent éventuellement contenir un principe actif formé d'une association de plusieurs substances médicamenteuses sélectionnées parmi les groupes énumérés précédemment.

A titre d'exemple, on peut citer une association estro-progestative pour le traitement de symptômes de la ménopause constituée d'un stéroïde oestrogénique tel que l'estradiol et d'un stéroïde progestatif tel que l'acétate de noréthindrone ou encore, une association contraceptive telle que levonorgestrel / estradiol.

De manière à atteindre une concentration sanguine efficace en principe actif sans pour autant recouvrir une surface de peau trop importante, on associe à la matrice polymérique et au principe actif, un promoteur d'absorption transcutanée. Ce dernier entre dans les compositions de l'invention avantageusement à raison de 15% à 30% du poids de cette composition, de préférence de 15% à 25% par exemple 20%.

Ce promoteur d'absorption est choisi de telle manière qu'il puisse amener des flux transdermiques importants pour atteindre les concentrations plasmatiques souhaitées

moyennant un recouvrement cutané acceptable, c'est-à-dire inférieur à 150 cm<sup>2</sup> mais de préférence compris entre 10 et 40 cm<sup>2</sup> par exemple 30 cm<sup>2</sup>.

Le promoteur d'absorption transcutané en question, pour être efficace, doit être capable de désorganiser de façon transitoire la barrière cutanée de manière à augmenter la perméabilité de la peau sans l'irriter tout en favorisant la diffusion du principe actif choisi selon une cinétique et une concentration suffisantes pouvant être maintenues pendant un certain temps.

Ce promoteur d'absorption transcutané sera sélectionné parmi des substances solubles dans le solvant physiologique non aqueux capable de s'évaporer rapidement au contact de la peau.

Préférentiellement, on le choisira parmi les composés suivants qui présentent le degré de solubilité nécessaire dans le solvant physiologique en question et qui réunissent les meilleures qualités rapportées ci-dessus c'est-à-dire parmi :

- \* des esters d'acide gras aliphatiques, essentiellement des esters ayant au total de 10 à 30 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel qu'acétoxy, ou éventuellement interrompus par une ou deux liaisons éthyéniques ou par un ou deux oxygènes éther
- \* des alcools gras aliphatiques, essentiellement des alcools en C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> éventuellement substitués par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel qu'acétoxy ou éventuellement interrompus par une ou deux liaisons éthyéniques ou par un ou deux oxygènes éther.

Des promoteurs d'absorption particulièrement préférés qui peuvent être sélectionnés parmi les esters d'acides gras aliphatiques et alcools gras aliphatiques mentionnés précédemment sont rapportés ci-dessous, à savoir :

a) des esters d'acides gras aliphatiques de formule générale :



dans laquelle R représente un groupement alkyle ou alcényle, linéaire ou ramifié, en C<sub>2</sub>-C<sub>17</sub> éventuellement substitué par un groupement hydroxyle, carboxylique, ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles tel que par exemple un groupement isopropyle, 2-éthyl-hexyle, 1,2-dihydroxy-éthyle ou R<sub>1</sub> représente un groupement -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, l'ester d'acide gras aliphatique comportant un minimum de 10 atomes de carbon et un maximum de 2 groupements hydroxyles

b) des alcools gras aliphatiques de formule générale :



II

dans laquelle  $\text{R}_2$  représente un groupement alkyle en  $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ .

A titre de composés particuliers ayant montré les meilleures potentialités pour promouvoir l'absorption transcutanée de principes actifs, notamment l'estradiol, on peut citer :

le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle (Composé 1)

le myristate d'isopropyle (Composé 2)

le myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol (Composé 3)

le palmitate d'isopropyle (Composé 4)

le 2-octyldodécanol (Composé 5)

l'undécylénate de 2-éthyl-hexyle (Composé 6)

le succinate de 2-éthyl-hexyle (Composé 7)

le 12-hydroxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle (Composé 8)

le 12-acétoxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle (Composé 9)

l'isostéarate de glycérol (Composé 10)

le laurate d'hexyle (Composé 11)

Le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle représente le promoteur d'absorption préféré notamment pour des compositions transdermiques selon l'invention dont le principe actif est l'estradiol.

Quant au solvant non aqueux physiologiquement acceptable, capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutané, on le choisira parmi des composés de point d'ébullition relativement faible, à savoir inférieur à 100°C à pression atmosphérique, de façon qu'il puisse s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau et aider de la même manière à la formation d'un film par séchage sans toutefois provoquer d'irritation locale.

De tels solvants physiologiquement acceptables sont généralement utilisés à raison de 44% à 84,9% du poids de la composition finale et peuvent être sélectionnés parmi des composés volatils tels que le dichlorométhane, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle.

L'éthanol et l'isopropanol constituent des solvants de choix. Toutefois, l'éthanol représente un solvant préféré selon l'invention puisqu'il contribue avec efficacité à la formation de films particulièrement homogènes tout en s'évaporant rapidement au contact de la peau.

En conséquence, selon un de ses aspects particuliers, l'invention concerne une composition transdermique comprenant :

- 1) de 0% à 6% d'une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie en particulier parmi des polymères ou copolymères cellulosiques tel que l'éthylcellulose
- 2) de 0,1% à 20% d'un principe actif, en particulier de 1% à 2% d'estradiol
- 3) de 15% à 30% d'un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif, en particulier de 15% à 25% d'un ester d'acide gras ou d'un alcool gras choisi parmi :
  - le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle
  - le myristate d'isopropyle
  - le myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol
  - le palmitate d'isopropyle
  - le 2-octyldodécanol
  - l'undécylénate de 2-éthyl-hexyle
  - le succinate de 2-éthyl-hexyle
  - le 12-hydroxystéarate de 2-éthyl-hexyle
  - le 12-acétoxystéarate de 2-éthyl-hexyle
  - l'isostéarate de glycérol
  - le laurate d'hexyle
- 4) de 44% à 84,9% d'un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau, en particulier l'éthanol ou l'isopropanol.

Les compositions selon l'invention pour administration transdermique peuvent être préparées, de manière classique, en mélangeant les divers constituants dans les proportions choisies.

Par exemple, on peut, sous agitation, dissoudre le promoteur d'absorption transcutané dans le solvant physiologique puis ajouter le principe actif et finalement la matrice de relargage.

L'ensemble des substances entrant dans les compositions de l'invention constituent des produits connus ou pouvant être préparés par des méthodes connues, certains de ces produits étant disponibles dans le commerce.

Les compositions transdermiques de l'invention ainsi obtenues peuvent être appliquées par tout moyen sur une zone cutanée prédéterminée par exemple sur une zone comprise entre 10 et 40 cm<sup>2</sup> par exemple 30 cm<sup>2</sup> notamment et de préférence par pulvérisation directe au moyen d'une pompe doseuse de type connu et commercialisé sans l'aide d'agent propulseur tel qu'un gaz comprimé ou liquéfié.

Bien que l'état de la technique affirme l'inverse, on a remarqué, de manière surprenante, qu'une matrice de relargage formée d'éthylcellulose ne provoque pas d'obstruction par collage à la sortie de l'embout de la tête pulvérisatrice, de sorte que les compositions de l'invention pourront être pulvérisées sans nécessité de gaz propulseur et sans crainte de détérioration du récipient pulvérisateur.

Si on le désire, on peut néanmoins administrer les compositions de l'invention par pulvérisation à partir d'un récipient muni d'une valve doseuse, contenant en surplus un gaz propulseur comprimé tel que l'azote ou le protoxyde d'azote, ou liquéfié tel que le butane.

Selon un autre objet, l'invention concerne une matrice destinée à des compositions pharmaceutiques pour administration transdermique comprenant :

- a) une matrice polymérique, pour le relargage d'un principe actif, capable de former un film souple après séchage.
- b) un promoteur d'absorption transcutanée d'un principe actif
- c) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.

La matrice polymérique sera sélectionnée parmi des substances polymériques ou copolymériques, en particulier parmi des polymères ou copolymères cellulotiques tels qu'explicités précédemment tandis que le promoteur d'absorption transcutanée figurera parmi des esters d'acide gras aliphatiques ou des alcools gras aliphatiques tels que décrits précédemment en particulier des esters de formule I ou alcools de formule II.

Quant au solvant non aqueux physiologiquement acceptable, il s'agit d'un composé de point d'ébullition inférieur à 100°C à pression atmosphérique tel que mentionné précédemment.

Ces différents composants de la matrice pour composition pharmaceutique transdermique seront répartis de telle manière qu'au sein de la composition pharmaceutique en question contenant le principe actif, la matrice de relargage représente de 0% à 6%, le promoteur d'absorption transcutanée représente de 15% à 30% et le solvant non aqueux physiologiquement acceptable représente de 44% à 84,9%, ces pourcentages étant exprimés en poids de la composition pharmaceutique finale.

Ces matrices pour compositions transdermiques selon l'invention peuvent être préparées, de manière classique, en mélangeant, dans les proportions choisies, les divers ingrédients les constituant.

Les compositions filmogènes de l'invention ainsi que les matrices pour compositions transdermiques selon l'invention présentent des avantages incontestables puisqu'elles sont capables de provoquer la diffusion transcutanée d'un principe actif, par exemple l'estradiol, de manière à produire des taux plasmatiques constants et contrôlés sur une période prolongée d'au moins 12 heures à partir d'une zone de recouvrement cutané de l'ordre de 10 à 40 cm<sup>2</sup>.

Les taux sanguins en principe actif ainsi fournis sont compatibles avec un traitement thérapeutique contrairement aux taux libérés par les compositions et matrices pour compositions transdermiques connues telles que celles décrites par exemple dans le brevet EP 0319555.

En outre, les compositions et matrices pour compositions transdermiques selon l'invention, tout en étant dépourvues de toute odeur désagréable, s'étaient en un film homogène sur la zone cutanée sélectionnée et, à cette fin, ne nécessite pas forcément l'intermédiaire d'agents gazeux propulseurs nocifs pour l'environnement.

Ces films sont suffisamment souples et résistants à l'abrasion pour éviter tout détérioration sur la peau d'un patient et présentent une meilleure tolérance que les dispositifs transdermiques connus puisqu'en raison de leur minceur et de l'absence de tout recouvrement les échanges gazeux et aqueux avec l'extérieur ne sont pas forcément perturbés.

Enfin, les compositions de l'invention, sous forme de film souple, procurent un meilleur confort pour le patient qu'un patch transdermique et, grâce à leur transparence, sont totalement invisibles.

Divers essais ont été effectués *in vitro* comme *in vivo* de manière à mettre en évidence les caractéristiques et particularités des compositions de l'invention.

### I. Essais *in vitro*

#### A. Matrice : 5% d'éthylcellulose

##### Principe actif : estradiol

Le passage transcutané d'un principe actif incorporé dans un véhicule promoteur d'absorption peut être estimé quantitativement par la mesure du flux de ce principe actif susceptible de traverser la peau.

Les essais, impliquant des compositions de l'invention, ont été réalisés *in vitro* en cellules de diffusion de type Frantz qui permettent d'obtenir des conditions expérimentales très reproductibles facilitant les études comparatives.

Ces cellules de diffusion, qui possèdent un compartiment récepteur d'un volume de 30 ml, sont spécialement élaborées dans le but de pouvoir tester des formulations de type "spray" à pulvériser sur une surface cutanée de 10 cm<sup>2</sup>.

Dans le test pratiqué, selon la méthode préconisée dans Curr. Probl. Dermatol. Z. 58-68 (1978), on a donc étudié l'absorption percutanée d'estradiol traversant des biopsies de 10 cm<sup>2</sup> de peau dorsale de rat sans poils placées sur des cellules de diffusion en question.

A cet effet, on a appliqué, par pulvérisation, 50 µl d'une composition de l'invention contenant l'estradiol et on a dosé, après 8, 24 et 30 heures, ce principe actif dans le liquide récepteur en contact avec la face dermique de la peau.

La perméabilité de la peau au passage du principe actif étant parfois très différente d'un lot à l'autre d'animaux, les résultats obtenus sont essentiellement comparatifs à l'intérieur d'une même série d'études.

#### a) Composition à 2% d'estradiol

##### % en poids

Ethylcellulose	5%
Estradiol	2%
Promoteur d'absorption transcutanée	20%
Ethanol	73%

Dans une première série d'essais, effectués avec les Composés 1, 2, 5, 6, 8, 9 et 11, on a enregistré des flux d'estradiol variant de 0,115 à 0,330 µg. h<sup>-1</sup>. cm<sup>-2</sup>, dans une deuxième série avec les Composés 1, 2, 7 et 10, des flux allant de 0,121 à 0,290 µg. h<sup>-1</sup>. cm<sup>-2</sup> et dans une troisième série avec les Composés 1, 3 et 4, des flux compris entre 0,159 et 0,280 µg. h<sup>-1</sup>. cm<sup>-2</sup>.

Ces résultats montrent que les flux engendrés par les Composés 2 à 11 sont comparables à ceux enregistrés avec le Composé 1 sans qu'aucune différence réellement significative n'ait été enregistrée.

Une série d'essais supplémentaires a été pratiquée avec une composition de l'invention de formulation suivante :

##### % en poids

Ethylcellulose	5%
Estradiol	2%
Composé 1	W%
Ethanol	(93-W) %

On a enregistré les résultats rapportés ci-dessous :

Composé 1 (W %)	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
0	0,198 ± 0,038
5	0,310 ± 0,032
10	0,460 ± 0,066
15	0,501 ± 0,122
20	0,603 ± 0,136

Ces résultats montrent que les flux de diffusion de l'estradiol augmentent proportionnellement à la concentration du promoteur au sein de la composition.

Toutefois, au delà de 20%, on n'enregistre plus d'augmentation caractéristique des flux transcutanés d'estradiol, ceux-ci restant néanmoins élevés comme le prouvent les résultats ci-dessous :

Composé 1 (W%)	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
20	0,369 ± 0,058
30	0,197 ± 0,019

A titre comparatif, on a également effectué des tests à partir :

- soit d'une composition selon l'invention comprenant, en poids :

Ethylcellulose	5%
Estradiol	2%
Composé 1	20%
Ethanol	73%

- soit de compositions de l'état de la technique représentée par le brevet EP 0319555 (Compositions X et Y) comprenant, en poids :

Estradiol	2%
n-Butyl ester de l'acide polyméthacrylique	3,66%
Polyvinylpyrrolidone VA (PVP VA*)	
(solution éthanolique à 50%)	6,66%
Ethanol	11,66%
Sorbitan macrogolaurate	1,66%
Chlorure de m'thylène	74,36%

PVP VA : deux types de PVP VA ont été utilisés l'un à 30% de polyvinylpyrrolidone (PVP VA 335 ISP) dans la Composition X et l'autre à 70% de polyvinylpyrrolidone (PVP VA 735 ISP) dans la Composition Y

Les résultats obtenus ont été les suivants :

Compositions	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
De l'invention	$0,295 \pm 0,105$
Composition X	$0,032 \pm 0,01$
Composition Y	$0,024 \pm 0,007$

Ces résultats montrent la nette supériorité des compositions de l'invention sur les compositions antérieures, les flux enregistrés étant 8 à 9 fois plus importants.

Un test supplémentaire, entrepris avec les Compositions X et Y pulvérisées sur 10  $\text{cm}^2$  d'aluminium puis mises en contact avec la peau après évaporation des solvants selon la technique décrite dans le brevet EP 0319555, cité ci-dessus, a mis en évidence des flux de diffusion transcutanée d'estradiol de  $0,009 \pm 0,011$  et  $0,002 \pm 0,003 \mu\text{g.h}^{-1}.\text{cm}^{-2}$  respectivement.

#### b) Compositions à 1% d'estradiol

Dans une autre série d'essais, on a pratiqué des tests analogues en vue de mettre en évidence la supériorité des compositions de l'invention sur des compositions transdermiques identiques dont on a remplacé le promoteur d'absorption transcutanée de manière à estimer les qualités des composés de formule I.

A cet effet, on a utilisé des compositions répondant à la formulation suivante :

Ethylcellulose	5% en poids
Estradiol	1% en poids
Composé Z	20% en poids
Ethanol	74% en poids

le Composé Z étant soit un promoteur d'absorption transcutanée de formule I ci-dessus, soit un composé issu de l'état de la technique.

De même, on a pratiqué un test comparatif à partir d'un gel à l'estradiol (estradiol : 0,06%; éthanol 95° : 40%; CARBOPOL : 1%; triéthanolamine : 1%; eau purifiée : q.s.p. 100%) commercialisé sous la marque OESTROGEL .

\* % en poids

On a obtenu les résultats suivants :

1) Compositions pulvérisables

Composé Z	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1. \text{cm}^{-2}}$ )
Composé 1	$0,116 \pm 0,042$
Ether monoéthylique	
du diéthylèneglycol	
(TRANSCUTOL®)	$0,032 \pm 0,014$
Diméthylisosorbide	$0,028 \pm 0,021$

2) Gel

OESTROGEL®	$0,014 \pm 0,003$
------------	-------------------

Ces résultats montrent que les flux de diffusion transcutanée d'estradiol par  $\text{cm}^2$ , générés par la composition de l'invention contenant le Composé 1, sont de loin supérieurs à ceux obtenus à partir de compositions pulvérisables dont on a remplacé ce Composé 1 puisque de 3 à 4 fois plus importants.

Dans le cas du gel, on observe que les flux de diffusion transcutanée du principe actif sont 7 à 8 fois plus faibles que ceux produits par la composition de l'invention.

Exprimés en surface réelle d'application, à savoir  $30 \text{ cm}^2$  pour la composition de l'invention et  $100 \text{ cm}^2$  pour le produit OESTROGEL®, ces résultats traduisent qu'une quantité deux fois plus importante de principe actif diffuse en 24 heures à partir de la composition de l'invention par rapport au gel puisque l'on a enregistré environ  $40 \mu\text{g}$  pour le gel contre  $80 \mu\text{g}$  pour la composition de l'invention.

D'autre part, des études expérimentales pratiquées avec des compositions filmogènes à 1% d'estradiol selon l'invention, lavées 8 heures après application, n'ont révélé aucune incidence sur la diffusion du principe actif même 30 heures après son application sur la peau.

De l'ensemble des résultats rapportés précédemment, on peut conclure que les compositions transdermiques de l'invention présentent une nette supériorité sur les autres compositions testées due notamment à la présence d'un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif, capable de contribuer efficacement à la production de flux importants de diffusion transdermique de ce principe actif.

Ces flux transdermiques importants laissent présager une meilleure performance des compositions de l'invention par exemple pour générer, à partir d'une même zone d'application cutanée, des taux plasmatiques en principe médicamenteux mieux adaptés à la thérapeutique.

c) Compositions à 2%, 4% ou 6% d'estradiol

On a pratiqué des tests analogues à celui décrit au paragraphe I. A. ci-dessus en vue de montrer l'influence de la concentration en estradiol sur les flux transcutanés.

A cet effet, on a utilisé des compositions répondant à la formulation suivante :

% en poids

Ethylcellulose	5%
Estradiol	Es%
Composé 1	20%
Solvant	(75-Es)%

On a obtenu les résultats suivants :

Estradiol (Es%)	Solvant : (75-Es)%	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
2	Ethanol : 73%	$0,369 \pm 0,058$
4	Ethanol / Isopropanol 30/70 : 71%	$0,509 \pm 0,050$
6	Isopropanol : 69%	$0,769 \pm 0,159$

B. Matrice : 0%, 2%, 3%, 4%, 5% ou 6% d'éthylcellulose

Principe actif : estradiol

Des tests analogues à celui décrit au paragraphe I. A. ont été réalisés *in vitro* en cellules, de diffusion de type Frantz à partir d'une composition de l'invention de formulation suivante :

% en poids

Ethylcellulose	Et%
Estradiol	2%
Composé 1	20%
Ethanol	(78-Et)%

On a enregistré les résultats rapportés ci-dessous :

Ethylcellulose (Et%)	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
0	0,214 ± 0,032
2	0,362 ± 0,079
3	0,445 ± 0,099
4	0,354 ± 0,092
5	0,347 ± 0,095
6	0,397 ± 0,034

Ces résultats montrent que la concentration en éthylcellulose n'apporte que peu d'influence sur les flux d'estradiol à l'équilibre.

**C. Matrice : 5% d'éthylcellulose**

**Principes actifs :** estradiol, sélégiline, ibuprofène, clonidine, testostérone, acétate de norethindrone, acide acétylsalicylique

On a utilisé à cet effet un test *in vitro* en cellules de diffusion de type Frantz analogue à celui décrit précédemment pour l'estradiol (paragraphe I. A. ci-dessus).

L'ensemble des études quantitatives pratiquées a porté sur les principes actifs radiomarqués.

A cet effet, on a appliqué par pulvérisation 50µl d'une composition contenant 10µ Ci de principe actif radiomarqué sur 10cm<sup>2</sup> de peau et on a dosé après 7, 24 et 30 heures la radioactivité totale par scintillation liquide dans des prélèvements de 1ml de liquide récepteur en présence d'un mélange scintillant.

Les essais avec différents principes actifs ont été réalisés comparativement à des compositions renfermant le 17β estradiol radiomarqué au tritium par dilution isotopique (2, 4, 6, 7 - <sup>3</sup>H - estradiol)

a) **Principe actif : sélégiline**

Les essais, réalisés sur la molécule marquée au tritium par dilution isotopique, ont fournis les résultats suivants :

1ère série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	<b><math>0,732 \pm 0,110</math></b>
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Sélégiline	4	<b><math>4,010 \pm 0,898</math></b>
Composé 7	20	
Ethanol	71	

2ème série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	<b><math>0,598 \pm 0,173</math></b>
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Sélégiline	10	<b><math>7,878 \pm 2,600</math></b>
Composé 1	20	
Ethanol	65	
Ethylcellulose	5	
Sélégiline	10	<b><math>6,645 \pm 0,809</math></b>
Composé 2	20	

65

**Ethanol****b) Principe actif : ibuprofène**

Les essais effectués sur la molécule radiomarquée au tritium par dilution isotopique, ont fourni les résultats suivants :

**1ère série d'essais**

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	$0,909 \pm 0,184$
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Ibuprofène	2	$1,432 \pm 0,307$
Composé 1	20	
Ethanol	73	

Un essai comparatif supplémentaire effectué avec une composition contenant 5% d'éthylcellulose, 2% d'ibuprofène et 93% d'éthanol a fourni des flux de diffusion transcutanés de  $0,780 \mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ .

Ce résultat montre nettement que le Composé 1 joue un rôle de promoteur d'absorption transdermique pour l'ibuprofène.

**2ème série d'essais**

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	$0,805 \pm 0,102$
Composé 1	20	
Ethanol	73	

Ethylcellulose	5	
Ibuprofène	2,5	$1,911 \pm 0,137$

Composé 1	20	
-----------	----	--

Ethanol	72,5	
---------	------	--

Ethylcellulose	5	
----------------	---	--

Ibuprofène	2	$1,272 \pm 0,292$
------------	---	-------------------

Composé 7	20	
-----------	----	--

Ethanol	73	
---------	----	--

c) Principe actif : clonidine

Les essais, réalisés avec la molécule marquée au tritium par dilution isotopique (chlorhydrate de phényl-4-<sup>3</sup>H-clonidine), ont fourni les résultats suivants :

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
--	------------	--

Ethylcellulose	5	
----------------	---	--

Estradiol	2	$0,761 \pm 0,134$
-----------	---	-------------------

Composé 1	20	
-----------	----	--

Ethanol	73	
---------	----	--

Ethylcellulose	5	
----------------	---	--

Clonidine	2	$0,213 \pm 0,127$
-----------	---	-------------------

Composé 1	20	
-----------	----	--

Ethanol	73	
---------	----	--

Un essai comparatif supplémentaire effectué avec une composition contenant 5% d'éthylcellulose, 2% de clonidine et 93% d'éthanol a fourni des flux de diffusion transcutanés de  $0,079 \pm 0,118 \mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ .

Ce résultat montre que le Composé 1 joue un rôle de promoteur d'absorption transdermique pour la clonidine.

d) Principe actif : testostérone

Les essais, réalisés sur la molécule marquée au tritium par dilution isotopique (1, 2, 6, 7-<sup>3</sup>H-testostérone), ont fourni les résultats suivants :

1ère série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	$0,679 \pm 0,065$
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Testostérone	2	$1,637 \pm 0,164$
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Testostérone	2	$1,274 \pm 0,128$
Composé 1	15	
Ethanol	78	

2ème série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Testostérone	2	$1,419 \pm 0,189$
Composé 1	20	
Ethanol	73	

Un essai supplémentaire effectué avec une composition contenant 5% d'éthylcellulose, 2% de testostérone et 93% d'éthanol a fourni des flux de diffusion transcutanés de  $0,443 \pm 0,190 \mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ .

Ce résultat montre que le Composé 1 a bien un rôle de promoteur d'absorption transdermique pour la testostérone.

e) Principe actif : acétate de noréthindrone

Les essais, réalisés avec la molécule marquée au tritium par dilution isotopique, ont fourni les résultats suivants :

1ère série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	<b>0,588 ± 0,077</b>
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Acétate de noréthindrone	3	<b>0,438 ± 0,194</b>
Composé 1	20	
Ethanol	72	
Ethylcellulose	5	
Acétate de noréthindrone	2	
Composé 7	20	<b>0,241 ± 0,101</b>
Ethanol	73	

2ème série d'essais

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	<b>0,276 ± 0,143</b>
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Acétate de noréthindrone	2	<b>0,341 ± 0,078</b>
Composé 1	20	
Ethanol	73	

Un essai supplémentaire effectué avec une composition contenant 5% d'éthylcellulose, 2% d'acétate de noréthindrone et 93% d'éthanol a fourni des flux de

diffusion transcutanés de  $0,066 \pm 0,026 \mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ , ce qui montre que le Composé 1 a bien un rôle de promoteur d'absorption transdermique pour l'acétate de noréthindrone.

f) Principe actif : acide acétylsalicylique

Les essais, réalisés avec la molécule marquée au  $^{14}\text{C}$  par dilution isotopique (acide carboxyl- $^{14}\text{C}$  acétylsalicylique), ont fourni les résultats suivants :

	% en poids	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
Ethylcellulose	5	
Estradiol	2	$0,554 \pm 0,108$
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Acide acétylsalicylique	2	$1,724 \pm 0,153$
Composé 1	20	
Ethanol	73	
Ethylcellulose	5	
Acide acétylsalicylique	2	$1,689 \pm 0,127$
Composé 7	20	
Ethanol	73	

D. Matrice : polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle

Principe actif : estradiol

On a pratiqué une série d'essais supplémentaires analogues à celui décrit au paragraphe I. A. de manière à déterminer les flux de diffusion transcutanés d'estradiol à partir de compositions de l'invention comportant une matrice de polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle (PVP VA).

A cet effet, on a utilisé des compositions de formulation suivante :

	% en poids
PVP VA	P%
Estradiol	2%

Composé 1	20%
Ethanol	(78-P)%

comparativement à une Composition C de l'invention comportant une matrice formée d'éthylcellulose :

	% en poids
Ethylcellulose	5%
Estradiol	2%
Composé 1	20%
Ethanol	73%

On a obtenu les résultats suivants :

PVP VA (P%)	Flux ( $\mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ )
2	$0,165 \pm 0,014$
3	$0,212 \pm 0,026$
4	$0,209 \pm 0,023$
5	$0,205 \pm 0,037$
<b>Composition C</b>	<b><math>0,321 \pm 0,073</math></b>

En vue d'un test comparatif, on a tenté de préparer une composition transdermique comportant 2% d'estradiol, une matrice, un solvant et un gaz propulseur analogues à ceux décrits dans le brevet EP 0319555 à savoir 2,5% de PVP VA, 2,5% de n-butyl ester de l'acide méthacrylique, 15% d'éthanol, 13% de dichlorométhane et 61,5% de fréon auxquels on a ajouté 5% de Composé 1, promoteur utilisé dans la présente invention.

Toutefois, cette composition à 2% d'estradiol n'a pu être réalisée, ce principe actif ne parvenant pas à se dissoudre dans un tel mélange.

Enfin, une composition de formulation :

	% en poids
PVP VA	3%
Estradiol	2%
Composé 1	25%
Ethanol	70%

a fourni des flux de diffusion transcutanés de  $0,232 \pm 0,028 \mu\text{g. h}^{-1}. \text{cm}^{-2}$ .

## II. Essais in vivo

Des essais ont également été effectués *in vivo* sur le microporc de type Yucatan pesant environ 13 kgs sur lequel on applique :

- soit 100 µl d'une composition à 2% d'estradiol selon l'invention, par pulvérisation sur 30 cm<sup>2</sup> de peau, ce qui équivaut à 1,5 mg d'estradiol
- soit 2,5 g de gel OESTROGEL® par étalement sur 100 cm<sup>2</sup> de peau, ce qui équivaut également à 1,5 mg d'estradiol.

On a alors déterminé, à différents intervalles de temps, les taux plasmatiques en estradiol.

Dans ces conditions d'application, comparables à celles pouvant être utilisées chez la femme, les concentrations plasmatiques en estradiol produites par la composition de l'invention et le gel OESTROGEL® ont été respectivement d'environ 390 pg/ml et 170 pg/ml, 8 heures après application et environ 304 pg/ml et 160 pg/ml, 24 heures après application.

La composition de l'invention est, par conséquent, environ deux fois plus performante que le gel OESTROGEL® pour la production de taux sanguins en estradiol durant une période de 24 heures.

Des tests comparatifs analogues, pratiqués avec les Compositions X et Y selon l'état de la technique, ont également mis en évidence une supériorité significative des compositions de l'invention pour la production de taux sanguins importants et prolongés en estradiol.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent la préparation de compositions de l'invention ainsi que des matrices pour compositions transdermiques selon l'invention.

### EXEMPLE 1

#### Composition transdermique contenant l'estradiol

On prépare 100 g d'une composition transdermique de formulation suivante :

	% en poids
Ethylcellulose 6 mPa.sec	5%
Estradiol	2%
2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
Ethanol	73%

en mélangeant pendant 30 secondes et sous agitation magnétique 73 g d'éthanol et 20 g de 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle.

On ajoute alors, par petites fractions, 2 g d'estradiol au mélange obtenu puis, après dissolution complète (5 minutes), on introduit 5 g d'éthylcellulose 6 mPa.sec, sous vive agitation, afin d'éviter la formation de grumeaux. La solution finale obtenue est homogène légèrement opalescente.

En vue d'une administration par pulvérisation, on remplit des boîtiers en aluminium à l'aide de 5 ml de la solution précédemment obtenue et on les munit d'une vasopompe à sertir comportant un bouton poussoir.

**On actionne deux fois la pompe pour l'amorcer avant sa première utilisation.**

## **EXEMPLES 2 à 38**

## **Compositions transdermiques contenant l'estradiol**

En utilisant le même procédé que dans l'Exemple 1, on a préparé les compositions transdermiques de formulations suivantes :

		% en poids
<b>EX. 2</b>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	1%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	74%
<b>EX. 3</b>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2%
	12-Acétoxystéarate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b>EX. 4</b>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	1,5%
	Laurate d'hexyle	20%
	Ethanol	73,5%
<b>EX. 5</b>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2,5%
	2-Octyl-dodécanol	20%
	Ethanol	72,5%
<b>EX. 6</b>	Ethylcellulos	5%
	Estradiol	3%
	12-Hydroxystéarate de 2-éthyl-hexyle	20%

	Ethanol	72%
<u>EX. 7</u>	Ethylcellulose	2%
	Estradiol	1%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	77%
<u>EX. 8</u>	Ethylcellulose	5%
	Testosterone	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<u>EX. 9</u>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	5%
	Ethanol	88%
<u>EX. 10</u>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	15%
	Ethanol	78%
<u>EX. 11</u>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Isopropanol	73%
<u>EX. 12</u>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	4%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol / isopropanol 30/70	71%
<u>EX. 13</u>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	6%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Isopropanol	69%
<u>EX. 14</u>	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	78%
<u>EX. 15</u>	Ethylcellulose	2%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoat de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	76%

<b><u>EX. 16</u></b>	Ethylcellulose	3%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	75%
<b><u>EX. 17</u></b>	Ethylcellulose	4%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	74%
<b><u>EX. 18</u></b>	Ethylcellulose	6%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	72%
<b><u>EX. 19</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Sélégiline	10%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	65%
<b><u>EX. 20</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Sélégiline	4%
	Succinate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	71%
<b><u>EX. 21</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Sélégiline	10%
	Myristate d'isopropyle	20%
	Ethanol	65%
<b><u>EX. 22</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Ibuprofène	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 23</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Ibuprofène	2,5%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	72,5%
<b><u>EX. 24</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Ibuprofène	2%
	Succinate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%

<b><u>EX. 25</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Clonidine	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 26</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Testostérone	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	15%
	Ethanol	78%
<b><u>EX. 27</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Acétate de noréthindrone	3%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	72%
<b><u>EX. 28</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Acétate de noréthindrone	2%
	Succinate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 29</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Acétate de noréthindrone	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 30</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Acide acétylsalicylique	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 31</u></b>	Ethylcellulose	5%
	Acide acétylsalicylique	2%
	Succinate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b><u>EX. 32</u></b>	PVP VA	2%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	76%
<b><u>EX. 33</u></b>	PVP VA	3%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	75%

<b>EX. 34</b>	PVP VA	4%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	74%
<b>EX. 35</b>	PVP VA	5%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	20%
	Ethanol	73%
<b>EX. 36</b>	PVP VA	3%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	25%
	Ethanol	70%
<b>EX. 37</b>	Ethylcellulose	5%
	Estradiol	2%
	2-Ethyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle	30%
	Ethanol	63%

**EXEMPLE 38****Matrice pour composition transdermique**

On prépare 98 g d'une matrice pour composition transdermique en mélangeant, pendant 30 secondes, 73 g d'éthanol et 20 g de 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle. On ajoute alors 5 g d'éthylcellulose 6 mPa.sec, sous vive agitation, afin d'éviter la formation de grumeaux.

La matrice, ainsi obtenue, est prête à recevoir un principe actif, par incorporation, de manière à former une composition pharmaceutique contenant 2% en poids de ce principe actif, applicable par pulvérisation.

## REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour administration transdermique caractérisée en ce qu'elle comprend :
  - a) éventuellement une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie parmi des polymères ou copolymères cellulosiques ou des copolymères vinylpyrrolidone / acétate de vinyle.
  - b) un principe actif
  - c) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif
  - d) un solvant non aqueux, physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.
2. Composition pharmaceutique pour administration transdermique caractérisée en ce qu'elle comprend :
  - a) une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie parmi des polymères ou copolymères cellulosiques
  - b) un principe actif
  - c) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif
  - d) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.
3. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que la matrice polymérique de relargage est présente à raison de 0% à 6% du poids de la composition.
4. Composition pharmaceutique selon la Revendication 3 caractérisée en ce que la matrice polymérique de relargage est présente à raison de 1% à 5% du poids de la composition.
5. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le principe actif est présent à raison de 0,1% à 20% du poids de la composition.
6. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 5 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est présent à raison de 15% à 30% du poids de la composition.
7. Composition pharmaceutique selon la Revendication 6 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est présent à raison de 15% à 25% du poids de la composition.

- 8.Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 7 caractérisée en ce que le solvant non aqueux physiologiquement acceptable est présent à raison de 44% à 84,9% du poids de la composition.
- 9.Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 8 caractérisée en ce que la matrice polymérique de relargage est un polymère ou copolymère cellulosique soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable.
- 10.Composition pharmaceutique selon la Revendication 9 caractérisée en ce que le polymère ou copolymère cellulosique est l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate propionate de cellulose ou une hydroxypropylméthylcellulose greffée ou non.
- 11.Composition pharmaceutique selon la Revendication 9 caractérisée en ce que le polymère ou copolymère cellulosique est l'éthylcellulose.
- 12.Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le copolymère vinylypyrrolidone / acétate de vinyle est le polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle.
- 13.Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 12 caractérisée en ce que le principe actif est une substance soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable choisie dans les groupes suivants : un bronchodilatateur; un diurétique; un agent antibactérien; un agent antiacnéique; un sédatif ou tranquillisant; un psychostimulant; un anxiolytique; une hormone; un stéroïde androgénique; un stéroïde oestrogénique; un stéroïde progestatif; une hormone thyroïdienne; un antipyrétique; un analgésique narcotique ou un analgésique majeur; un hypoglycémiant; un antispasmodique; un antitabagique; un antimalarial; un beta-bloquant; un agent antiarthritique; un agent anti-inflammatoire non stéroïdien; un agent antiostéoporotique; un agent de blanchiment cutané; un vasodilatateur; un antihypertenseur; un antiparkinsonien; un antimigraineux; un agent contraceptif; un antiulcéraux; un anticancéreux; un apport nutritionnel.
- 14.Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 13 caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi l'estradiol, la sélégiline, l'ibuprofène, la clonidine, l'acétate de noréthindrone, la testostérone ou l'acide acétylsalicylique.
- 15.Composition pharmaceutique selon la Revendication 14, caractérisée en ce que l'estradiol est présent à raison de 0.5% à 6% du poids de la composition.
- 16.Composition pharmaceutique selon la Revendication 15, caractérisée en ce que l'estradiol est présent à raison de 1% à 2% du poids de la composition.

17. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 13 caractérisée en ce qu'elle contient une association de principes actifs constituée d'un stéroïde progestatif et d'un stéroïde oestrogénique.

18. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 17 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi :

- un ester d'acide gras aliphatique, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable, ayant au total de 10 à 30 atomes de carbone et étant éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou éventuellement interrompu par une ou deux liaisons éthyléniques ou par un ou deux oxygènes éther
- un alcool gras aliphatique en C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable, et éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou étant éventuellement interrompu par une ou deux liaisons éthyléniques ou par un ou deux oxygènes éther.

19. Composition pharmaceutique selon la Revendication 18 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi :

- un ester d'acide gras aliphatique soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable et de formule générale :



dans laquelle R représente un groupement alkyle ou alcényle, linéaire ou ramifié, en C<sub>2</sub>-C<sub>17</sub> éventuellement substitué par un groupement hydroxyle, carboxylique ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles ou R<sub>1</sub> représente un groupement

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, l'ester d'acide gras aliphatique comportant un minimum de 10 atomes de carbone et un maximum de 2 groupements hydroxyles

- un alcool gras aliphatique, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable et de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle en C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>.

20. Composition pharmaceutique selon la Revendication 19 caractérisée en ce que R<sub>1</sub> représente un groupement isopropyle, 2-méthyl-hexyle ou 1, 2-dihydroxy-éthyle.

**21.** Composition pharmaceutique selon une des Revendications 18 ou 19 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi les :

- 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle
- myristate d'isopropyle
- myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol
- palmitate d'isopropyle
- 2-octyldodécanol
- undécylénate de 2-éthyl-hexyle
- succinate de 2-éthyl-hexyle
- 12-hydroxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle
- 12-acétoxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle
- isostéarate de glycérool
- laurate d'hexyle

**22.** Composition pharmaceutique selon la Revendication 18, 19 ou 20 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle.

**23.** Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 22 caractérisée en ce que le solvant non aqueux physiologiquement acceptable est un composé de point d'ébullition inférieur à 100 °C à pression atmosphérique.

**24.** Composition pharmaceutique selon la Revendication 23 caractérisée en ce que le composé de point d'ébullition inférieur à 100 °C est le dichlorométhane, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle.

**25.** Composition pharmaceutique selon la Revendication 23 caractérisée en ce que le solvant non aqueux physiologiquement acceptable est l'éthanol.

**26.** Composition pharmaceutique pour administration transdermique caractérisée en ce qu'elle comprend, en poids :

- a) de 0% à 6% d'une matrice polymérique de relargage capable de former un film souple après séchage, choisie parmi des polymères ou copolymères cellulosaques
- b) de 0,1% à 20% d'un principe actif
- c) de 15% à 30% d'un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif choisi parmi les :
  - 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle
  - myristate d'isopropyle
  - myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol
  - palmitate d'isopropyle

- 2-octyldodécanol
  - undécylénate de 2-éthyl-hexyle
  - succinate de 2-éthyl-hexyle
  - 12-hydroxystéarate de 2-éthyl-hexyle
  - laurate d'hexyle
  - isostéarate de glycérol
  - 12-acétoxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle
- d) de 44% à 84,9% d'un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage, le principe actif et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau choisi parmi le dichlorométhane, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle.
- 27. Composition pharmaceutique selon la Revendication 26 caractérisée en ce que :**
- le polymère ou copolymère cellulosoïque est l'éthylcellulose
  - le principe actif est l'estradiol
  - le promoteur d'absorption transcutanée est le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle
  - le solvant physiologiquement acceptable est l'éthanol.
- 28. Composition selon une des Revendications 1 à 27 caractérisée en ce qu'elle est appliquée par pulvérisation directe sans l'aide de gaz propulseur comprimé ou liquéfié.**
- 29. Composition selon une des Revendications 1 à 28 caractérisée en ce qu'elle est appliquée sur une zone cutanée de 10 à 40 cm<sup>2</sup>.**
- 30. Matrice pour composition pharmaceutique destinée à une administration transdermique caractérisée en ce qu'elle comprend :**
- a) une matrice polymérique, pour le relargage d'un principe actif, capable de former un film souple après séchage, choisi parmi des polymères ou copolymères cellulosoïques ou des copolymères vinylpyrrolidone / acétate de vinyle.
  - b) un promoteur d'absorption transcutanée du principe actif
  - c) un solvant non aqueux physiologiquement acceptable capable de dissoudre la matrice de relargage et le promoteur d'absorption transcutanée ainsi que de s'éliminer rapidement par évaporation au contact de la peau.
- 31. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 30 caractérisée en ce que la matrice polymérique de largage est un polymère ou copolymère cellulosoïque soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable.**

32. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 31 caractérisée en ce que le polymère ou copolymère cellulosoïque est l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate propionate de cellulose ou une hydroxypropylméthylcellulose greffée ou non.

33. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 32 caractérisée en ce que le polymère ou copolymère cellulosoïque est l'éthylcellulose.

34. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 30, caractérisée en ce que le copolymère vinylpyrrolidone / acétate de vinyle est le polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle.

35. Matrice pour composition pharmaceutique selon une des Revendications 30 à 33 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi :

- un ester d'acide gras aliphatique, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable, ayant au total de 10 à 30 atomes de carbone et étant éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou éventuellement interrompu par une ou deux liaisons éthyléniques ou par un ou deux oxygènes éther
- un alcool gras aliphatique en C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable, et éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles, carboxyliques ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou étant éventuellement interrompu par une ou deux liaisons éthyléniques ou par un ou deux oxygènes éther.

36. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 35 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi :

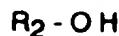
- un ester d'acide gras aliphatique soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable et de formule générale :



dans laquelle R représente un groupement alkyle ou alcényle, linéaire ou ramifié, en C<sub>2</sub>-C<sub>17</sub> éventuellement substitué par un groupement hydroxyle, carboxylique ou acyloxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> éventuellement substitué par un ou deux groupements hydroxyles ou R<sub>1</sub> représente un groupement

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. L'ester d'acide gras aliphatique comportant un minimum de 10 atomes de carbon et un maximum de 2 groupements hydroxyles

un alcool gras aliphatique, soluble dans le solvant non aqueux physiologiquement acceptable et de formule générale :



II

dans laquelle  $\text{R}_2$  représente un groupement alkyle en  $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ .

37. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 35 ou 36 caractérisé en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est choisi parmi les :

- 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle
- myristate d'isopropyle
- myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol
- palmitate d'isopropyle
- 2-octyldodécanol
- undécylénate de 2-éthyl-hexyle
- succinate de 2-éthyl-hexyle
- 12-hydroxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle
- 12-acétoxy-stéarate de 2-éthyl-hexyle
- isostéarate de glycérol
- laurate d'hexyle

38. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 35 caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transcutanée est le 2-éthyl-hexanoate de 2-éthyl-hexyle.

39. Matrice pour composition pharmaceutique selon une des Revendications 30 à 38 caractérisée en ce que le solvant non aqueux physiologiquement acceptable est un composé de point d'ébullition inférieur à 100 °C à pression atmosphérique.

40. Matrice pour composition pharmaceutique selon la Revendication 39 caractérisée en ce que le composé de point d'ébullition inférieur à 100 °C est le dichlorométhane, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle.

41. Matrice pour composition transdermique selon la Revendication 39 caractérisée en ce que le composé de point d'ébullition inférieur à 100 °C est l'éthanol.

42. Matrice pour composition pharmaceutique selon une des Revendications 30 à 41 caractérisée en ce qu'au sein de ladite composition pharmaceutique contenant le principe actif, la matrice de relargage représente de 0% à 6%, le promoteur d'absorption transcutanée représente de 15% à 30% et le solvant non aqueux physiologiquement acceptable représente de 44% à 84,9%, ces pourcentages étant exprimés en poids de la composition pharmaceutique finale.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/00480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO,A,95 09195 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 6 April 1995 see claim 1 --- EP,A,0 289 900 (ABBOT LAB.) 9 November 1988 cited in the application see column 1, line 23 - line 26 see column 2, line 8 - line 23 see column 3; example 1 see column 3, line 1 - line 5 see column 7; example 20 ---	2
X	--- -/-	2,5, 9-11,13, 23-25, 28-33

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'B' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- '&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

27 August 1996

Date of mailing of the international search report

06.09.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentdienst 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00480

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 09185 (BURGHART K. ET AL) 1 December 1988 cited in the application  see page 2, line 25 - line 33 see page 8, line 34 - page 9, line 2 see page 10; example 1 ---	1,3-5, 12,13, 30,34, 39-41
X	WO,A,94 13257 (CREATIVE PRODUCTS RESSOURCE ASSOCIATES LTD) 23 June 1994  see page 12, line 17 - page 13, line 6 see page 9, line 1 - line 20 see page 7, line 7 - line 26 see page 14 - page 16; example 1 see page 20; example VII ---	1-5,12, 13,23, 24,30, 34,39,40
X	EP,A,0 055 396 (BAYER AG) 7 July 1982 cited in the application  see page 10; example 2 see page 11; example 4 ---	2,5,8,9, 18-20, 23-25, 30,31, 35-37, 39-41
A	EP,A,0 319 964 (SHIONOGI SEIYAKU K.K.) 14 June 1989 cited in the application see page 2 - page 3; example 1 ---	1.2
X	EP,A,0 640 352 (BECTON DICKINSON AND COMPANY) 1 March 1995  see page 4, line 16 - line 19 see page 9; example VIII ---	1,3,5,8, 12,13, 23-25, 28-30, 34,39-41
X	EP,A,0 055 397 (BAYER AG) 7 July 1982  see page 2, line 18 - line 23 see page 10; example 1 -----	1,3,5,8, 12, 18-21, 23,24, 28-30, 34-37, 39,40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9509195	06-04-95	EP-A-	0721479	17-07-96
EP-A-289900	09-11-88	JP-A- US-A-	63307815 5082656	15-12-88 21-01-92
WO-A-8809185	01-12-88	AU-B- AU-B- DE-A- EP-A- JP-T-	625150 1787488 3868248 0319555 1503281	02-07-92 21-12-88 12-03-92 14-06-89 09-11-89
WO-A-9413257	23-06-94	NONE		
EP-A-55396	07-07-82	DE-A- AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- JP-A-	3045915 11369 546450 7826281 1175354 57122016	08-07-82 15-02-85 05-09-85 10-06-82 02-10-84 29-07-82
EP-A-319964	14-06-89	JP-A- JP-B- DE-A- US-A-	1149722 7116035 3869355 4915940	12-06-89 13-12-95 23-04-92 10-04-90
EP-A-640352	01-03-95	CA-A- JP-A-	2130015 7165611	28-02-95 27-06-95
EP-A-55397	07-07-82	DE-A- AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- JP-A-	3045914 9060 546449 7826181 1175355 57122015	22-07-82 15-09-84 05-09-85 10-06-82 02-10-84 29-07-82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°  
PCT/FR 96/00480

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relient des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Category	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
P, X	WO,A,95 09195 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 6 Avril 1995 voir revendication 1 --- EP,A,0 289 900 (ABBOT LAB.) 9 Novembre 1988 cité dans la demande  voir colonne 1, ligne 23 - ligne 26 voir colonne 2, ligne 8 - ligne 23 voir colonne 3; exemple 1 voir colonne 3, ligne 1 - ligne 5 voir colonne 7; exemple 20 --- -/-	2
X		2,5, 9-11,13, 23-25, 28-33

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "C" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "D" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Août 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 96/00480

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistes
X	<p>WO,A,88 09185 (BURGHART K. ET AL) 1  Décembre 1988  cité dans la demande</p> <p>voir page 2, ligne 25 - ligne 33  voir page 8, ligne 34 - page 9, ligne 2  voir page 10; exemple 1  ---</p>	1,3-5, 12,13, 30,34, 39-41
X	<p>WO,A,94 13257 (CREATIVE PRODUCTS RESSOURCE ASSOCIATES LTD) 23 Juin 1994</p> <p>voir page 12, ligne 17 - page 13, ligne 6  voir page 9, ligne 1 - ligne 20  voir page 7, ligne 7 - ligne 26  voir page 14 - page 16; exemple 1  voir page 20; exemple VII  ---</p>	1-5,12, 13,23, 24,30, 34,39,40
X	<p>EP,A,0 055 396 (BAYER AG) 7 Juillet 1982  cité dans la demande</p> <p>voir page 10; exemple 2  voir page 11; exemple 4  ---</p>	2,5,8,9, 18-20, 23-25, 30,31, 35-37, 39-41
A	<p>EP,A,0 319 964 (SHIONOGI SEIYAKU K.K.) 14 Juin 1989  cité dans la demande  voir page 2 - page 3; exemple 1  ---</p>	1,2
X	<p>EP,A,0 640 352 (BECTON DICKINSON AND COMPANY) 1 Mars 1995</p> <p>voir page 4, ligne 16 - ligne 19  voir page 9; exemple VIII  ---</p>	1,3,5,8, 12,13, 23-25, 28-30, 34,39-41
X	<p>EP,A,0 055 397 (BAYER AG) 7 Juillet 1982</p> <p>voir page 2, ligne 18 - ligne 23  voir page 10; exemple 1  -----</p>	1,3,5,8, 12, 18-21, 23,24, 28-30, 34-37, 39,40

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Document International No	
PCT/FR 96/00480	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
WO-A-9509195	06-04-95	EP-A- 0721479	17-07-96	
EP-A-289900	09-11-88	JP-A- 63307815 US-A- 5082656	15-12-88 21-01-92	
WO-A-8809185	01-12-88	AU-B- 625150 AU-B- 1787488 DE-A- 3868248 EP-A- 0319555 JP-T- 1503281	02-07-92 21-12-88 12-03-92 14-06-89 09-11-89	
WO-A-9413257	23-06-94	AUCUN		
EP-A-55396	07-07-82	DE-A- 3045915 AT-T- 11369 AU-B- 546450 AU-B- 7826281 CA-A- 1175354 JP-A- 57122016	08-07-82 15-02-85 05-09-85 10-06-82 02-10-84 29-07-82	
EP-A-319964	14-06-89	JP-A- 1149722 JP-B- 7116035 DE-A- 3869355 US-A- 4915940	12-06-89 13-12-95 23-04-92 10-04-90	
EP-A-640352	01-03-95	CA-A- 2130015 JP-A- 7165611	28-02-95 27-06-95	
EP-A-55397	07-07-82	DE-A- 3045914 AT-T- 9060 AU-B- 546449 AU-B- 7826181 CA-A- 1175355 JP-A- 57122015	22-07-82 15-09-84 05-09-85 10-06-82 02-10-84 29-07-82	